

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsargen, 160 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Wygląd: twarda kapsułka żelatynowa rozmiar 0 (długości około 21 mm), z ciemnoszarym wieczkiem i bielonym, matowym korpusem, z czarnym napisem „M160” na wieczku i korpusie, napełniona białym lub białawym, ziarnistym proszkiem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

##### Stan po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po niedawno przeżytym (12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

##### Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, jeśli inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) nie są tolerowane lub jako leczenie uzupełniające stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów nie tolerujących leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Valsargen to 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni. W przypadku niektórych pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Produkt leczniczy Valsargen może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodatkowe zastosowanie leku moczopędnego, takiego jak hydrochlorotiazyd, powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

#### **Stan po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego**

U pacjentów w stanie klinicznym stabilnym leczenie może być rozpoczęte już po 12 godzinach od rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Po zastosowaniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę, przez następnych kilka tygodni należy stopniowo zwiększać dawkę walsartanu do 40 mg, 80 mg i 160 mg, dwa razy na dobę. Nie można zastosować dawki 20 mg przy użyciu produktu Valsargen w twardej kapsułkach. Dawka początkowa może być zapewniona przez zastosowanie podzielonej tabletki 40 mg.

Maksymalną dawką docelową jest 160 mg podawane dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia pacjenci przez 2 tygodnie otrzymywali dawkę 80 mg dwa razy na dobę, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

#### **Niewydolność serca**

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Valsargen to 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobowo zastosowana w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu niewydolności serca. Jednakże nie zaleca się leczenia skojarzonego trzema lekami - inhibitorem ACE, walsartanem i  $\beta$ -adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

#### **Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji**

##### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

##### Stosowanie u pacjentów z Zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny  $>10$  ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością nerek (GFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkt 4.3).

##### Cukrzyca

Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Valsargen jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

### Dzieci i młodzież

#### Nadciśnienie tętnicze u dzieci

##### Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

Początkowa dawka wynosi 40 mg raz na dobę u dzieci o masie ciała poniżej 35 kg, oraz 80 mg raz na dobę u dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawka powinna być dostosowana w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi. Należy zapoznać się z poniższą tabelą dla maksymalnych dawek stosowanych w badaniach klinicznych. Dawki wyższe niż wymienione w tabeli nie były badane i nie są zalecane.

Masa ciała	Maksymalna dawka badana w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

##### Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Jednak nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Valsargen, u dzieci wieku poniżej 6. roku życia.

##### Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny < 30ml/min lub poddawanych dializoterapii, dlatego walsartan nie jest zalecany do stosowania u tych pacjentów. U dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki walsartanu. Należy uważnie kontrolować czynność nerek i poziom potasu we krwi (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, preparat Valsargen jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne ze stosowaniem produktu leczniczego Valsargen u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dawka produktu leczniczego Valsargen u tych pacjentów nie powinna przekraczać 80 mg na dobę.

##### Dzieci i młodzież z niewydolnością serca i po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Valsargen w leczeniu niewydolności serca i stanu po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Valsargen można przyjmować niezależnie od posiłku. Lek należy popijać wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestazą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsargen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Hiperkaliemia**

Produkt leczniczy nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia potasu.

##### **Zaburzenia czynności nerek**

Ponieważ jak dotąd brak doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z kliresem kreatyniny <10 ml/min i u pacjentów poddawanych dializoterapii, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie u tych pacjentów. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u dorosłych pacjentów z kliresem kreatyniny > 10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II, w tym walsartanu lub inhibitorów ACE i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

##### **Zaburzenia czynności wątroby**

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, walsartan należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

##### **Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni**

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem leczniczym Valsargen u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valsargen należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

##### **Zwężenie tętnicy nerkowej**

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Valsargen nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Valsargen dwunastu pacjentom z wtórnym nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach ani nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi (BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaleca się regularne kontrole czynności nerek podczas leczenia walsartanem.

##### **Przeszczep nerek**

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Valsargen u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

##### **Hiperaldosteronizm pierwotny**

Produktu leczniczego Valsargen nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

### **Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory**

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

### **Ciąża**

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### **Stan po niedawno przebyłym zawale mięśnia sercowego**

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem jednym lub drugim lekiem w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Valsargen u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze zazwyczaj nie jest konieczne, pod warunkiem, że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

### **Niewydolność serca**

Jeśli produkt leczniczy Valsargen jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem ACE może się zwiększyć ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). U pacjentów z niewydolnością serca leczenie skojarzone trzema lekami - inhibitorem ACE,  $\beta$ -adrenolitykiem i walsartanem nie wykazało żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane. Nie zaleca się również leczenia skojarzonego trzema lekami - inhibitorem ACE, antagonistą receptora mineralokortykoidowego oraz walsartanem. Takie leczenie skojarzone powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, przy częstym i starannym monitorowaniu czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia krwi u pacjenta.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Valsargen u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze zazwyczaj nie jest konieczne, pod warunkiem, że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu leczniczego Valsargen może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

### **Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie**

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani

i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczyńnioruchowy wystąpił wcześniej, podczas stosowania innych leków, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczyńnioruchowy należy natychmiast przerwać stosowanie walsartanu i nie należy go ponownie podawać (patrz punkt 4.8).

#### **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)**

Istnieją dowody potwierdzające, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, przy częstym i starannym monitorowaniu czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia krwi u pacjenta.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), w tym walsartanu lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### **Dzieci i młodzież**

##### **Zaburzenia czynności nerek**

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$  oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. U pacjentów z klirensem kreatyniny  $> 30 \text{ ml/min}$  nie jest wymagane dostosowanie dawki walsartanu (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą upośledzać czynność nerek.

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II, w tym walsartanu lub inhibitorów ACE i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (patrz punkt 4.3 i 4.5).

##### **Zaburzenia czynności wątroby**

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, preparat Valsargen jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem preparatu Valsargen u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg na dobę.

##### **Produkt leczniczy Valsargen zawiera sód**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt w zasadzie jest „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

***Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RA) za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II, inhibitora konwertazy angiotensyny lub aliskirenu:***

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), w tym walsartanu lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

**Nie zaleca się jednoczesnego stosowania**

*Lit*

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym z walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi. Jeśli jest stosowany również lek moczopędny, ryzyko toksyczności litu może prawdopodobnie ulec dalszemu zwiększeniu.

*Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu*

Jeśli zastosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu jednocześnie z walsartanem zostanie uznane za konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

**Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania**

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i niselektywne NLPZ*

W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z NLPZ może nastąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia się czynności nerek i prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

*Białka transportujące*

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego stosowania takich leków.

*Inne*

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z walsartanem i żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid.

**Dzieci i młodzież**

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, u których często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy ściśle kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

**Ciąża**

Nie zaleca się stosowania leków antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Nie są dostępne dane z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem AIIIRA, niemniej takie ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że przyjmowanie AIIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) - patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”.

W razie narażenia na AIIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki płodu.

Noworodki, których matki stosowały AIIIRA, należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Valsargen w trakcie karmienia piersią, ponieważ nie są dostępne informacje dotyczące stosowania walsartanu w tym okresie. Zaleca się zastosowanie leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

#### Płodność

Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu walsartanu na płodność u samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek wynoszących maksymalnie 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają podanie doustnej dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie leczonej walsartanem była porównywalna z częstością występującą w grupie otrzymującej placebo i odpowiadała jego właściwościom farmakologicznym. Wydaje się, że częstość występowania działań niepożądanych nie była związana z dawką ani czasem trwania leczenia; nie wykazano również związku z płcią wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w badaniach laboratoryjnych są wymienione w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności) w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.



Nie dla wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i w badaniach laboratoryjnych możliwe jest ustalenie częstości ich występowania, dlatego wymienione są z określeniem częstości jako „nieznana”.

### Nadciśnienie tętnicze

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia naczyń</b>	
Nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Bóle brzucha
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Nieznana	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

### Dzieci i młodzież

#### *Nadciśnienie*

Działanie hipotensyjne walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (po których następowała faza przedłużenia lub badanie kontynuacyjne) i w jednym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. W badaniach tych uczestniczyło 771 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez tej choroby, z czego 560 pacjentów otrzymywało walsartan. Za wyjątkiem pojedynczych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i stopnia nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono połączoną analizę danych dotyczących 560 pacjentów w wieku 6-17 lat z nadciśnieniem tętniczym, którzy stosowali walsartan w monoterapii [n=483] lub skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe obejmujące walsartan [n=77]. W grupie 560 pacjentów u 85 (15,2%) występowała PChN (wyjściowy GFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ogółem 45 (8,0%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Łącznie u 111 (19,8%) pacjentów wystąpiło działanie niepożądane (ang. adverse drug reaction, ADR); najczęściej były to ból głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemia (2,3%). U

pacjentów z PChN najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), wzrost stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie (4,7%). U pacjentów bez PChN najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi w porównaniu z pacjentami leczonymi walsartanem w monoterapii.

Ocena funkcji neuropoznawczych i rozwoju pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat wykazała, że trwające do jednego roku leczenie walsartanem nie miało całościowego, istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje i rozwój.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 do 6 lat, kontynuowanym jako 12-miesięczne przedłużone badanie otwarte, odnotowano dwa zgony oraz pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zdarzenia te występowały w populacji pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Związek przyczynowy z leczeniem walsartanem nie został ustalony. W drugim badaniu, do którego włączono 75 dzieci w wieku od 1 do 6 lat, nie zaobserwowano żadnych przypadków znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ani zgonów związanych z leczeniem walsartanem.

U dzieci i młodzieży w wieku od 6. do 18. roku życia ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek częściej obserwowano hiperkaliemię.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może być to związane z podstawową chorobą pacjenta. Działania niepożądane, które wystąpiły u dorosłych pacjentów w stanie po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca, są wymienione poniżej:

***Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca (wyłącznie u dorosłych pacjentów)***

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Nieznana	Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenie, ból głowy
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyń</b>	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	

Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Oslabienie, uczucie zmęczenia

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy**

Przedawkowanie produktu leczniczego Valsargen może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

### **Leczenie**

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego i rodzaju oraz ciężkości objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i skorygować objętość krwi krążącej.

Zastosowanie hemodializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, preparaty proste  
Kod ATC: C09CA03

### **Mechanizm działania**

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT<sub>1</sub> przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT<sub>2</sub>, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora

AT<sub>2</sub>. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne mniejsza ( $P < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, u 19,5% uczestników otrzymujących walsartan i u 19,0% osób przyjmujących tiazydowe leki moczopędne odnotowano występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ( $P < 0,05$ ).

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

### **Nadciśnienie tętnicze**

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągnięty jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem zapewnia znaczącą dodatkową redukcję ciśnienia tętniczego.

Nagle przerwanie leczenia walsartanem nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu grupach.

W badaniu DROP (ang. Diovan Reduction of Proteinuria) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z grup przyjmujących walsartan w 3 dawkach (160, 320 i 640 mg/dobę). Leczenie prowadzono przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu wyjściowego w grupie leczonej walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w grupie leczonej walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

#### **Stan po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego**

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego oraz z objawami przedmiotowymi, objawami podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca <40% w wentrykulografii radioizotopowej lub <35% w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli losowo przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych stosujących walsartan, kaptopryl lub walsartan w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z dowolnej przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Procent zgonów z dowolnej przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie przyniosło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do leczenia kaptoprylem w monoterapii. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem w zakresie umieralności z dowolnej przyczyny w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia stosowanego wyjściowo czy choroby podstawowej. Walsartan wydłużał również czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca ze skuteczną resuscytacją i udaru niezakończonego zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu u pacjentów leczonych po przeżytym zawale mięśnia sercowego. W zakresie czynności nerek zaobserwowano podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone walsartanem i kaptoprylem oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Leczenie przerwano z powodu różnego typu zaburzeń czynności nerek u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów leczonych walsartanem i kaptoprylem oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. W ramach oceny pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego należy przeprowadzić ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w zakresie całkowitej umieralności, ani chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, podczas jednoczesnego podawania leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne z walsartanem i kaptoprylem, walsartanem w monoterapii lub kaptoprylem w monoterapii. Niezależnie od zastosowanego leczenia, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne, co potwierdza znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne w tej populacji pacjentów.

### **Niewydolność serca**

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym porównującym walsartan do placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca klasy II (62%), klasy III (36%) i klasy IV (2%) wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $<40\%$  i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD)  $>2,9$  cm/m<sup>2</sup>. Stosowana wyjściowo terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu oceniono dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: umieralność z dowolnej przyczyny (czas do wystąpienia zgonu) oraz punkt końcowy złożony z umieralności i chorobowości w związku z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako zgon, nagły zgon po nieudanej resuscytacji, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny bez hospitalizacji.

Umieralność z dowolnej przyczyny była podobna ( $p=NS$ ) w grupie leczonej walsartanem (19,7%) i otrzymującej placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17% do 37%) ryzyka dotyczącego czasu do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (złożony punkt końcowy obejmujący umieralność i chorobowość wyniósł 21,9% w grupie otrzymującej placebo i 25,4% w grupie leczonej walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory  $\beta$ -adrenergiczne i walsartanem. Korzyści w zakresie chorobowości były największe w podgrupie pacjentów nieotrzymujących inhibitora ACE ( $n=366$ ). W tej podgrupie pacjentów umieralność z dowolnej przyczyny była znacząco mniejsza o 33% przy leczeniu walsartanem w porównaniu z placebo (95% przedział ufności: -6% do 58%) (odpowiednio 17,3% dla walsartanu i 27,1% dla placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości było znacząco mniejsze o 44% (odpowiednio 24,9% dla walsartanu i 42,5% dla placebo). Wśród pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez leku blokującego receptory  $\beta$ -adrenergiczne umieralność z dowolnej przyczyny była podobna ( $p=NS$ ) w grupie leczonej walsartanem (21,8%) i grupie otrzymującej placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości było znacząco mniejsze o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) dla walsartanu w porównaniu z placebo (odpowiednio 31,0% i 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i szmery oddechowe, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza, jak wykazała w punkcie końcowym zmiana w punktacji kwestionariusza MLHFQ (ang. Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) w stosunku do stanu początkowego, w porównaniu z placebo. Frakcja wyrzutowa u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, a średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu (LVIDD) znacząco zmalała w punkcie końcowym w stosunku do stanu początkowego w porównaniu z placebo.

### **Dzieci i młodzież**

#### **Nadciśnienie tętnicze**

Działanie hipotensyjne walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od roku do 6 lat. Do najczęstszych chorób współistniejących o potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

#### Doświadczenia kliniczne u dzieci w wieku od 6 lat

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki. Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan konsekwentnie wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 18 lat, pacjentów spełniających kryteria włączenia zrandomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy ≥18 kg i <35 kg otrzymywały walsartan w dawce 80 mg lub enalapryl w dawce 10 mg; dzieci o masie ciała ≥35 kg i <80 kg otrzymywały walsartan w dawce 160 mg lub enalapryl w dawce 20 mg; a dzieci o masie ciała >80 kg otrzymywały walsartan w dawce 320 mg lub enalapryl w dawce 40 mg. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do efektu uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość  $p < 0,0001$  w badaniu co najmniej równoważności). Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym z udziałem 150 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym pacjenci spełniający kryteria kwalifikujące do leczenia (skurczowe BP ≥95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy celem umożliwienia oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w niniejszym badaniu 41 pacjentów otrzymywało jednocześnie także inny lek hipotensyjny. Dawkę początkową i podtrzymującą dla poszczególnych pacjentów ustalano na podstawie ich masy ciała. Pacjenci o masie ciała >18 do <35 kg, ≥35 do <80 kg oraz ≥80 do <160 kg otrzymywali dawki 40 mg, 80 mg i 160 mg, które zwiększono - odpowiednio - do 80 mg, 160 mg i 320 mg po upływie jednego tygodnia. U połowy pacjentów włączonych do badania (50,0%, n=75) występowała PChN, przy czym u 29,3% (44) pacjentów PChN była w stopniu zaawansowania II (GFR 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) lub III (GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Średnie obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wyjściowo 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z PChN (wyjściowo 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez PChN (wyjściowo 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę BP (zarówno skurczowe jak i rozkurczowe BP <95. percentyla), był nieznacznie większy w podgrupie chorych z PChN (79,5%) w porównaniu z podgrupą bez PChN (72,2%).

#### Doświadczenia kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Pacjenci w wieku od 1 do 6 lat uczestniczyli w dwóch badaniach klinicznych (odpowiednio po 90 i 75 pacjentów). Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu potwierdzono skuteczność walsartanu w porównaniu z placebo, jednak nie udało się wykazać zależności odpowiedzi na leczenie od dawki. W drugim badaniu, podawanie większych dawek walsartanu było związane z większym obniżeniem ciśnienia tętniczego, jednak zależność odpowiedzi na leczenie od dawki nie osiągnęła znamienności statystycznej, a różnica pomiędzy grupą, w której podawano substancję czynną a grupą przyjmującą placebo nie była istotna. Z powodu tych rozbieżności nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.8).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań walsartanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym walsartanu w monoterapii maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia bezwzględna biodostępność leku w postaci tabletek i roztworu wynosi odpowiednio 23% i 39%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

### Metabolizm

Walsartan nie jest metabolizowany w dużym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

### Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### U pacjentów z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i  $C_{max}$  walsartanu wzrastają niemalże proporcjonalnie do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi ok. 1,7. Pozorny klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi ok. 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na pozorny klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

## **Specjalne grupy pacjentów**

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to znaczenie kliniczne.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczkowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $> 10$  ml/min). Obecnie nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 10$  ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego zastosowanie dializy w celu usunięcia walsartanu z krążenia jest mało skuteczne.



### ***Zaburzenia czynności wątroby***

Około 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega metabolizmowi w istotnym stopniu. U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Valsargen u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

### ***Dzieci i młodzież***

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny dla całej grupy wiekowej od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w tej samej postaci.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min ani u tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziło do mniejszej przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Dawki stosowane u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp szerokonosych po zastosowaniu podobnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

W przypadku obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małp szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego raczej nie występuje.

### **Młode osobniki**

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u dzieci i młodzieży wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie

ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7 do 70 dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36 tygodniami ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70 dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku powyżej 1 roku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon (Typ A)

Sodu laurylosiarczan

Powidon K-30

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Tusz:

Szelak (E 904)

Alkohol odwodniony

Alkohol izopropylowy

Alkohol butylowy

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek (E 525)

Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30° C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku po 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 (2x50) kapsulek.

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku po 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 (2x50) kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18038

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 kwietnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 maja 2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**